

Coll. welTROmec

Call pam

No. WC715

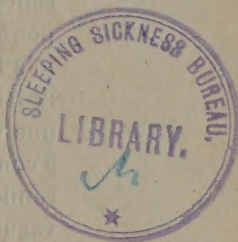
1911

D331

(Séance du 11 Mars 1911. — T. LXX, p. 387.)

L'IMMUNITÉ NATURELLE DE LA SOURIS A L'ÉGARD DES CULTURES DE KALA-AZAR
ET DE BOUTON D'ORIENT TUNISIENS,

par P. DELANOE.



La souris blanche possède à l'égard des cultures (1) de Kala-Azar et de bouton d'Orient tunisiens une immunité naturelle très forte, que des injections péritonéales fréquemment répétées et faites pendant des mois n'arrivent pas à vaincre (2). Ainsi, depuis le 7 octobre dernier, nous avons, sans aucun succès, inoculé, à cinq ou six jours d'intervalle, douze souris avec des cultures de ces virus arrivées au maximum de leur développement. Les injections étaient faites à la dose de 1/2 centimètre cube environ.

Le mécanisme de cette solide immunité naturelle est des plus simples. Il est le même qu'il s'agisse de bouton d'Orient ou de Kala-Azar. Il est particulièrement facile à mettre en évidence avec les cultures de bouton d'Orient; car ces cultures, en milieu Novy simplifié, sont sensiblement plus riches que celles de Kala-Azar. Sitôt injectés, les leptomonas de culture se piquent sur les lymphocytes, gros et petits, qui normalement abondent dans le péritoine de la souris. Cette fixation des flagellés est très rapide. Déjà une minute après l'injection, on constate qu'un grand

(1) Ces cultures ont été aimablement fournies à M. Mesnil par M. Ch. Nicolle, de Tunis. Elles ont été depuis régulièrement entretenues dans le laboratoire de M. Mesnil par passages en milieu de Novy. Au 7 octobre, date du début de nos expériences, le Kala-Azar était au dix-neuvième passage par milieux artificiels; et le bouton d'Orient, au vingt-septième passage.

(2) MM. A. Laveran et A. Pettit ont pu déterminer chez la souris et le rat des infections légères, essentiellement guérissables, en leur inoculant une émulsion de rate et de foie de chien infecté de Kala-Azar tunisien.



22200148502

nombre de leptomonas sont adhérents. En quinze minutes, la fixation est quasi totale. Le nombre des flagellés attachés à un leucocyte est très variable. On peut en constater jusqu'à dix à douze sur un seul globule blanc. C'est ordinairement par l'extrême bout du flagelle que les leptomonas se piquent sur les leucocytes; mais ils peuvent également y adhérer soit par leur extrémité postérieure, soit plus rarement en un point quelconque du corps. Les lymphocytes ne tardent pas à réagir à la fixation des protozoaires. On peut les voir sous le microscope, une fois accommodés à la température du laboratoire, montrer un petit promontoire protoplasmique juste au point de fixation du flagelle, puis, de part et d'autre de celui-ci, allonger deux minces et fins pseudopodes, transparents et dépourvus de granulations cytoplasmiques. Ces pseudopodes peu à peu grandissent et finissent par saisir en totalité le leptomonas. Une fois l'englobement complet, le leucocyte rentre ses pseudopodes et régularise son contour. Peu après, on voit apparaître en plein cytoplasme, une vacuole claire, transparente, ronde ou plus fréquemment ovale, à contours parfaitement nets, dans laquelle on distingue le leptomonas, renflé en boule, dont les contours épousent étroitement ceux de la vacuole. Celle-ci, on le devine, n'est rien autre qu'une vacuole digestive. Rapidement, en effet, le protozoaire inclus devient transparent; les granulations cytoplasmiques de son protoplasme sont animées d'un mouvement brownien très net, diminuent de grosseur, puis de nombre, et ainsi jusqu'à disparition complète. Il est d'ailleurs facile de contrôler par des préparations colorées toutes les phases de la digestion phagocytaire qu'on aura pu suivre simplement entre lame et lamelle. Il suffit même de déposer sur une lame une goutte de l'exsudat péritonéal d'une souris neuve et une goutte de culture et de recouvrir le tout d'une lamelle pour assister *in vitro* à toutes les phases de l'englobement.

C'est en pleine vitalité que les leptomonas de culture sont englobés. On se rend surtout compte de ce fait quand on a affaire à des leptomonas fixés par leur extrémité postérieure. Le flagelle, qui est alors la dernière partie englobée, reste mobile jusqu'à complète disparition. Nous n'avons jamais constaté d'action lytique en dehors des globules blancs. Le sérum de la souris n'a d'ailleurs aucune action novice sur les cultures de bouton d'Orient et de Kala-Azar; par l'immunisation, on développe simplement une légère propriété agglutinative qu'on ne peut d'ailleurs affirmer que dans le cas des cultures de bouton d'Orient, puisque le Kala-Azar donne déjà en culture de nombreux amas de microbes.

Bref, l'immunité naturelle de la souris à l'égard des *Leishmania tropica* et *infantum* en culture est une immunité d'ordre exclusivement phagocytaire. Les leptomonas, introduits dans le péritoine, sont l'objet d'une phagocytose rapide. En 1/2 heure à 3/4 d'heure, une souris neuve se débarrasse totalement des flagellés contenus dans 1/2 centimètre cube de culture arrivée au maximum de richesse.

Enfin, même en injectant de très fortes doses de culture dans le péritoine d'une souris, 2 à 3 centimètres cubes par exemple, on ne constate jamais la pénétration des éléments flagellés dans le sang. La rate, le foie, les ganglions lymphatiques n'ont donc pas à intervenir. La défense est victorieusement assurée par les seuls lymphocytes de la cavité péritonéale.

(Institut Pasteur, laboratoire de M. Mesnil.)

(Séance du 29 Avril 1911. — T. LXX, p. 649.)

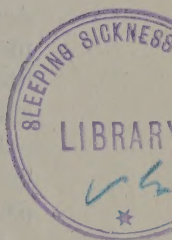
SUR LA RÉCEPTIVITÉ DE LA SOURIS AU TRYPANOSOMA LEWISI,

par P. DELANOE.

Nous avons entrepris une série de recherches sur l'immunité naturelle de la souris à l'égard de divers flagellés. Au cours de ces recherches, nous avons retrouvé un fait que Roudsky (1) a le premier mentionné. Jusqu'à ce dernier auteur, il était classique d'admettre que la souris est réfractaire au *T. Lewisi*. En modifiant expérimentalement ce virus, et, pour employer l'expression de MM. Laveran et Pettit, en le « renforçant », Roudsky a pu inoculer en série des souris. Il déclare d'ailleurs, avec les auteurs, que cet animal est réfractaire non seulement au virus normal, mais encore aux cultures de celui-ci. Les faits que nous apportons corroborent les données de Roudsky en les élargissant, si on peut ainsi dire. Nous avons pu, en effet, à notre grande surprise, infecter d'emblée des souris avec le *Lewisi* normal, tel qu'on le trouve soit chez un rat d'égout (infection spontanée), soit chez un rat blanc ou pie (infection expérimentale), soit encore dans les cultures.

Les souris ont été infectées par inoculation d'une simple goutte de sang prise à la queue d'un rat, soit au moment de la période d'état de

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 5 et 12 mars 1910, 12 novembre 1910; et *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 5 janvier 1911.



l'infection sanguine, soit à celle de la multiplication des parasites. On peut, au lieu de sang, se servir du liquide péritonéal d'un jeune rat récemment inoculé. Le pourcentage des résultats positifs n'est pas plus élevé quand on se sert d'un sang riche en formes de multiplication. Les souris de 7 à 8 grammes ne sont pas plus sensibles que les souris de 15 à 20 grammes.

Nos expériences ont été faites avec 3 origines différentes de *Lewisi*, que nous numérotions 1, 2 et 3. Les *Lewisi* 2 et 3 ont été isolés par nous de rats d'égout. En faisant des inoculations péritonéales à l'aide d'une goutte de sang de rat infecté, sur 26 souris inoculées avec le *Lewisi* 1, nous avons eu 6 résultats positifs; sur 10 souris inoculées avec le *Lewisi* 2, 4 succès; et sur 42 souris inoculées avec le *Lewisi* 3, seulement 5 succès. On peut, de ces 3 séries d'expériences, conclure que les différentes races de *Lewisi* ne sont pas également inoculables d'emblée à la souris; elle peut être complètement réfractaire à certaines races.

La souris peut également être infectée par la voie sous-cutanée, qui est aussi bonne que la voie intrapéritonéale. Nos injections, pour la plupart, ont cependant été faites dans le péritoine.

Nous avons pu infecter des souris en leur inoculant des cultures faites en Novy-Nicolle. Nous avons constamment eu un pourcentage de résultats positifs plus élevé avec les cultures qu'avec le sang du rat. Et cette différence, très certainement, ne tient pas à ce que la dose de culture contenait plus de parasites que celle de sang; car on n'a pas de résultats meilleurs en inoculant à des souris de fortes doses de virus; l'immunité naturelle, quand elle existe, est en effet une immunité très solide, que l'on ne peut faire fléchir en injectant de grandes quantités de trypanosomes. Alors que, sur 26 souris inoculées dans le péritoine avec une goutte de sang à *Lewisi* 1, 6 seulement prennent la maladie, sur 23 souris inoculées dans le péritoine avec des cultures de ce virus, 11 s'infectent. De même, sur 42 souris inoculées avec du sang à *Lewisi* 3, 5 succès; et sur 19 souris inoculées avec les cultures de ce virus, 10 succès. Il faut en conclure que *T. Lewisi* en culture perd un peu de sa spécificité étroite pour le rat, et que, de ce fait, il peut mieux infecter la souris. Rappelons, à ce sujet, que Roudsky, dans la première note qu'il a communiquée ici, indiquait comme idée directrice d'élucider l'influence des passages en milieux de culture sur l'évolution de *T. Lewisi*.

Il nous a semblé que la maladie n'évolue pas chez la souris avec cette régularité ponctuelle que Laveran et Mesnil ont fait connaître chez le jeune rat. L'infection du sang se fait soit en même temps, soit après celle du péritoine. La durée de la maladie est très inégale: en moyenne 15 jours; maximum 24 jours; minimum 4 à 5 jours. La disparition des parasites a parfois lieu brusquement; bien plus souvent, elle se fait lentement, progressivement, durant 2 à 3 jours. Les formes de multi-

plication dans le péritoine et dans le sang sont absolument identiques à celles du rat. A noter dans certains cas la présence, seulement durant la phase de multiplication des parasites, de trypanosomes sans flagelle libre, quoique avec une membrane ondulante bien développée, et surtout de formes à blépharoplaste seul, sans noyau, et qui, à la coloration, nous paraissaient être en parfaite intégrité. Ces formes à blépharoplaste seul sont toujours très rares, au nombre de 4 ou 5 au plus sur un frottis. A la période d'état de l'infection, les trypanosomes, comme chez le rat, sont d'une régularité parfaite.

Il est plutôt exceptionnel que l'infection de la souris soit légère. Le plus souvent il y a abondante multiplication des parasites. Notamment les rosaces sont, dans le sang, quelquefois si nombreuses qu'on peut en rencontrer, avec un objectif 5, jusqu'à 7 ou 8 dans un champ microscopique. L'infection trypanosomienne peut, ainsi que l'a signalé Roudsky, entraîner la mort. Nous avons observé celle-ci 2 fois sur 233 cas dont 55 positifs. La multiplication des parasites dans ces 2 cas mortels a duré jusqu'à la mort, survenue 3 et 5 jours après l'inoculation. Le sang était si riche en parasites qu'il était manifestement décoloré, comme un liquide rosé. Aucune bactérie, aérobie ou anaérobie, n'a cultivé. 1 fois sur 2 la mort est survenue brusquement, comme chez un rat nagané.

Nous n'avons pas réussi les passages en série de souris à souris. Du moins, avons-nous subi des échecs répétés vers le 4^e ou 5^e passage. Chaque série d'expériences comportait au plus 6 souris et les inoculations étaient faites à la dose d'une simple goutte dans le péritoine.

(Travail du Laboratoire de M. Mesnil, Institut Pasteur.)



(Séance du 6 Mai 1911. — T. LXX, p. 704.)

SUR L'EXISTENCE DES FORMES TRYPANOSOMES
DANS LES CULTURES DE *T. LEWISI*,

par P. DELANOË.

Novy et Mc. Neal ont signalé (1) dans les cultures de *T. Lewisi* des trypanosomes de 50 à 60 μ de long, si minces et si effilés qu'ils ont pu les comparer aux formes de culture dites « spirochètes » de leur *T. avium* (2). Ces dimensions pourront étonner si l'on songe que les formes adultes de *T. Lewisi* dans le sang du rat ne mesurent pas plus, flagelle compris, de 24 à 25 μ . Nous avons actuellement en culture trois *Lewisi*, de différentes origines, et nous avouons n'avoir jamais constaté des formes tant soit peu analogues à celles que signalent les deux savants américains.

Laveran et Mesnil (3), R. D. Smedley (4), qui se sont surtout attachés à répéter les expériences de Novy et Mc. Neal, n'ont pas constaté l'existence de véritables trypanosomes dans les cultures de *T. Lewisi*.

Swellengrebel et Strickland (5) disent que les formes trypanosomes n'existent jamais dans les cultures ; et comme d'autre part ces auteurs ont constaté dans l'intestin de la puce du rat de petits trypanosomes, « small trypanosomes », à blépharoplaste tout à fait postérieur, ne mesurant pas plus de 8 μ 6 de long (maximum 10 μ 8, minimum 7 μ 3) sur 1 μ 85 de large (maximum 2 μ 8, minimum 1 μ), ces auteurs concluent que ces petits trypanosomes constituent des formes vraiment spécifiques du cycle évolutif de *T. Lewisi* dans l'intestin de *Ceratomyxus fasciatus*.

(1) *J. of. infect. Diseases*, vol. I, 2 janv. 1904, p. 27.

(2) *Ibid.*, vol. II, n° 2, Mars 1905, p. 287.

(3) *Trypanosomes et Trypanosomiases*. Paris, Masson, p. 77.

(4) *J. of. Hygiene*, vol V, 1905, p. 34.

(5) *Parasitology*, t. III, f. 3, 22 oct. 1910.

Les trypanosomes que nous avons constatés dans nos cultures sont identiques pour les trois *Lewisii* que nous cultivons.

Les formes trypanosomes se montrent tardivement dans la première culture, dite d'isolement, quand celle-ci est maintenue à la température du laboratoire. Ce n'est qu'au bout de deux mois et plus qu'on en rencontre et encore sont-ils plutôt rares. Par contre, dans les cultures filles, les trypanosomes apparaissent de plus en plus en grande abondance, si bien que lorsqu'on a affaire à une culture de la 6^e ou 7^e génération, les repiquages ayant été faits à intervalles de trente jours en moyenne, on peut dès le quinzième jour constater leur présence en grand nombre. Ces simples constatations sont intéressantes puisqu'elles montrent que, sans doute, par suite d'adaptation, le passage des *Crithidia* de culture à l'état de trypanosomes est d'autant plus aisé que la culture est elle-même plus ancienne.

Il est très facile, simplement entre lame et lamelle, de distinguer les trypanosomes des *Crithidia* et des *Leptomonas* de culture. Alors que ceux-ci ont le corps rigide, et se déplacent rapidement au point de traverser tout d'une traite, flagelle en avant, le champ microscopique d'un objectif n° 5, les trypanosomes, au contraire, ont un mouvement de translation très peu marqué. Par contre, ils se tortillent sur place d'une manière très caractéristique. Ils se courbent en arc, se détendent pour se recourber à nouveau. Le blépharoplaste fait parfois saillie, en tête d'épingle, tout au bout de l'extrémité postérieure. Les mouvements hélicoïdaux de la membrane ondulante sont très nets. L'extrême contractilité de ces trypanosomes rend illusoire toute mensuration sur le vif.

Après fixation humide aux vapeurs osmiques et coloration lente au Giemsa, on constate que les trypanosomes ne mesurent en moyenne que $7\ \mu$ 8 de long (maximum $14\ \mu$, minimum $3\ \text{à}\ 4\ \mu$) sur $1\ \mu$ 7 de large (maximum $2\ \mu$, minimum $1\ \mu$). Le blépharoplaste fait saillie tout à l'extrémité postérieure du parasite. Il est arrondi ou plus ou moins étiré, dessinant parfois assez fidèlement une virgule. Le flagelle semble émaner directement du blépharoplaste et ce n'est que rarement que nous avons constaté le grain basal. La membrane ondulante est courte et conséquemment peu plissée. Quant au cytoplasme, il est bleu foncé, bleu pâle ou même légèrement rose.

Sous l'influence de la fixation aux vapeurs osmiques, ces petits trypanosomes se roulent fréquemment plus ou moins en boule et parfois de manière si compacte qu'on les prendrait volontiers pour des formes « *Leishmania* », n'était le flagelle qui limite en bordure la petite sphère.

Les petits trypanosomes de culture sont le plus souvent isolés. Parfois ils forment des rosettes de 8 à 10 éléments au maximum, avec flagelles dirigés centralement.

Nous avons parfois rencontré dans les cultures des trypanosomes ayant jusqu'à $22\ \mu$ de long. Ils sont rares.

Ces petits trypanosomes de culture sont susceptibles, injectés en grande abondance dans le péritoine de la souris, de forcer la barrière péritonéale et de pénétrer activement dans le courant sanguin, où nous avons pu une fois les retrouver, très rares, vingt minutes à une demi-heure après l'inoculation. Cette constatation rend parfaitement légitime l'hypothèse émise par Swellengrebel et Strickland qui pensent que les petits trypanosomes qu'ils ont constatés chez *Ceratophyllus fasciatus* sont susceptibles de vivre et de proliférer dans le système vasculaire du rat.

Au laboratoire de M. Mesnil, nous avons eu l'occasion d'observer des formes trypanosomes dans les cultures des trypanosomes des bovidés (formes voisines de *T. Theileri*), du vairon (*T. phoxini*) et du rotengle (*T. scardinii*). Dans les cultures de ce dernier trypanosome, outre les formes Crithidia et trypanosomes déjà signalées par Thomson (4), nous avons particulièrement noté l'existence d'éléments spirochétiformes ayant en moyenne 45-50 μ de long sur 1 μ de large. Ces éléments, très mobiles, ont une structure typique de trypanosomes. Le noyau est étiré fréquemment en bâtonnet.

(Laboratoire de M. Mesnil, Institut Pasteur.)

(Séance du 24 Juin 1911. — T. LXX, p. 1041.)

MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ NATURELLE DE LA SOURIS A L'ÉGARD
DU *Trypanosoma Lewisi*,

par P. DELANOË.

Nous avons montré (2) que les Leptomonas des cultures de Kala-Azar et de bouton d'Orient tunisiens, injectés dans le péritoine de la souris, sont rapidement phagocytés.

Avec le *T. Lewisi*, il n'en va pas de même. *In vitro*, le mélange de sang trypanosomé et de liquide péritonéal n'est pas suivi de phagocy-

(1) *J. of. Hygiene*, vol. VIII, n° 1, janvier 1908.

(2) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 11 mars 1911.

tose. Chez le vivant, l'injection des trypanosomes dans le péritoine est suivie d'une phase latente, de durée variable, pendant laquelle les flagellés, non seulement se conservent, mais peuvent se multiplier, ce qu'atteste la présence de petites formes et de rosaces à quatre ou cinq éléments au plus. Levaditi et Sevin ont constaté un fait analogue chez les calfats naturellement réfractaires au *T. paddæ*.

Les trypanosomes peuvent, en partie, facilement pénétrer du péritoine dans le sang. Après une forte inoculation ($1/2$ à 1 centimètre cube de sang trypanosomé), déjà vingt minutes à $1/2$ heure après, on peut se rendre compte de cette pénétration : en examinant une goutte de sang prise à la queue, on y constate de rares trypanosomes. Ceux-ci augmentent de nombre pendant plusieurs heures (quatre à cinq en moyenne), puis leur nombre décroît lentement. Les trypanosomes cessent d'être visibles dans le sang plus rapidement que dans le péritoine. La disparition totale des parasites a lieu entre trente-six à quarante-huit heures.

Lorsqu'on inocule une dose faible (1 à 2 gouttes de sang), pour se rendre compte de la présence des trypanosomes dans le torrent circulatoire, il faut sacrifier la souris, aspirer le sang du cœur et le centrifuger : on trouvera des trypanosomes dans le culot de centrifugation.

Bref, que l'on injecte une dose forte ou faible, la pénétration des trypanosomes dans le sang a toujours lieu ; de telle sorte que, pour résoudre le problème de l'immunité naturelle de la souris, il faut se demander ce que devient le *T. Lewisi*, non seulement dans le péritoine, mais encore dans les viscères.

Lorsqu'on ponctionne, à intervalles rapprochés, le péritoine d'une souris inoculée, on constate très nettement, lors des premières ponctions, que les trypanosomes sont tous ou presque tous entièrement libres et dans un parfait état d'intégrité. Roudsky (1) a vu à l'état frais des mononucléaires de souris phagocyter des trypanosomes et cela par le même processus que Laveran et Mesnil ont fait connaître chez le rat immunisé et chez le cobaye. Nous avons de notre côté fait semblable constatation. Mais il faut ajouter que la phagocytose se constate rarement. Et c'est bien là qu'est la difficulté du problème. Comme l'acte phagocytaire est rarement constatable, dans l'espoir de mieux le rencontrer, nous n'avons pas hésité, ainsi que l'a fait Massaglia chez le cobaye, à multiplier les ponctions péritonéales. A partir d'un nombre variable de ponctions, nous avons constaté la présence de trypanosomes détruits en dehors des leucocytes. Dès lors, il fallait se demander si la disparition des parasites était due à la phagocytose ou à l'action trypanolytique du liquide péritonéal, ou encore à ces deux processus réunis. Après de nombreuses recherches, nous avons la conviction que la phagocytose est le seul processus normal de destruction des trypanosomes : par la répétition des ponctions, on amène, sans aucun doute, des altérations leucocytaires telles que les substances trypanolytiques contenues dans les phagocytes diffusent dans le liquide

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 6 mai 1911.

péritonéal. Cette hypothèse se renforce du fait que nous avons assisté *in vitro* à la destruction extra-cellulaire des trypanosômes : en conservant, entre lame et lamelle, le liquide péritonéal de souris infectées, nous avons vu les trypanosomes, très mobiles au sortir de l'organisme, se détruire complètement en l'espace de deux à trois heures et se réduire à l'appareil flagellaire.

Il faut donc se résigner à ne ponctionner qu'une fois le péritoine des souris et à faire aussitôt des frottis avec le liquide péritonéal de ponction. On devra également ne tenir compte que des préparations d'une parfaite coloration : de la sorte, on constate que les trypanosomes retirés des péritoines des souris, quel que soit le moment de la ponction, sont en parfaite intégrité. Par contre, sur ces mêmes frottis, on rencontre par lame deux ou trois figures indéniables de phagocytose.

Il est probable que la destruction des trypanosomes se fait très vite ; la digestion du protoplasme serait très rapide, car nous n'avons pas observé dans les leucocytes des trypanosomes renflés en boule à l'intérieur de vacuoles digestives. Nous avons seulement vu, plongeant en plein cytoplasme cellulaire et tranchant vigoureusement par contraste de coloration, le noyau et le blépharoplaste. Fréquemment, le blépharoplaste existe seul. Ailleurs, nous avons observé dans les leucocytes des enclaves ayant la réaction de la chromatine nucléaire ; sont-ce des restes de trypanosomes ingérés ? Ces observations expliquent que, malgré de nombreuses coupes pratiquées dans les viscères, il nous a été impossible de rencontrer une seule figure histologique susceptible d'être interprétée nettement comme le résultat de la phagocytose. Nous avons simplement vu dans les mononucléaires et dans les cellules de Kupffer des enclaves analogues à celles que nous avons vues dans les leucocytes du péritoine. Les coupes renseignent surtout sur la distribution des parasites dans les viscères et sur les lésions qu'ils y déterminent. Du moins, montrent-elles manifestement que les trypanosomes contenus dans le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, le poumon sont en excellent état, ce qui rend très improbable leur destruction par trypanolyse.

En somme, la souris se débarrasse du *T. Lewisi* et des flagellés des cultures de bouton d'Orient et de Kala-Azar tunisiens par un seul et même processus : la phagocytose. Dans le cas du bouton d'Orient et du kala-azar, la destruction des parasites est rapide et se fait exclusivement dans le péritoine ; aussi est-il facile de la mettre en évidence. Dans le cas de *T. Lewisi*, la défense a lieu non seulement dans le péritoine, mais encore dans tout l'organisme. Dans le péritoine, la phagocytose se fait durant plusieurs heures. Elle s'effectue par étapes successives. De là, une réelle difficulté à la manifester.

(Institut Pasteur, laboratoire de M. Mesnil.)



